Das Verhalten des Rattenunterkiefers nach maximaler Röntgenbestrahlung bei Verabreichung von Venoruton und Ronicol

Hans-Ulrich Bierbaum

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0045

Aus der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der
Universität München
Direktor: Prof.Dr.Dr. J. Heiss

Das Verhalten des Rattenunterkiefers nach maximaler Röntgenbestrahlung bei Verabreichung von Venoruton und Ronicol.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der
Zahnheilkunde
verfasst und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Hans-Ulrich Bierbaum
aus Kusel
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.Dr. J. Heiss

Mitberichterstatter: Prof. Dr.Dr. Ascher

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.1972

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsübersicht

I. Untersuchungen mit Venoruton

II. Untersuchungen mit Ronicol

A. Theoretischer Teil

1. allgem. Röntgenschädigung
2. chemische Schutzstoffe
3. bisherige Behandlungserfolge

B. Tierexperimenteller Teil

1. Systematik der Versuche
2. Narkose
3. Fixierung der Tiere
4. Bestrahlung
5. Herstellung der Präparate
6. Auswertung der Versuche
7. Histologie

C. Bedeutung für die Klinik

D. Zusammenfassung

Nachwort

Literaturangaben

Das Verhalten des Rattenunterkiefers nach maximaler Röntgenbestrahlung bei Verabreichung von Venoruton und Ronicol.

==========

I. Untersuchungen mit Venoruton

A. 1. Allgemeine Röntgenschädigung

Seitdem man zu therapeutischen Massnahmen Röntgenstrahlen benutzt, sind unerwünschte Nebenreaktionen, die sich bei entsprechend hohen Tumordosen z.B. an der Hals-Nasen- und Rachenschleimhaut und am Knochen zeigen, bekannt.

Diese führen nicht nur zu subjektiven Beschwerden der Patienten, sondern stellen oft den Erfolg der Strahlenbehandlung in Frage. Der Röntgenologe muss aus diesen Gründen oft die Behandlung vorzeitig beenden (1).

Osteonekrosen nach Bestrahlung am Unterkiefer sind viel häufiger zu beobachten, als an anderen Knochen des

Skeletts. Die Ursache liegt in der isolierten Lage und der geringen Blutversorgung der Mandibula.

Die Art der Schäden, die durch Röntgen- und Radiumstrahlen gesetzt werden können, sind mannigfaltig. Es gibt lokale und allgemeine Schädigungen, solche, die akut einsetzen - Verbrennungen - und langsam sich entwickelnde, chronisch verlaufende. Bei diesen Schädigungen gibt es alle Grade, angefangen von den leichtesten, die so harmlos sind, dass sie von selbst ausheilen, bis zu den schwersten Beeinträchtigungen des Körpers, an denen der Mensch schliesslich zu Grunde gehen kann.

Die Erfahrung lehrt, dass Nekrosen nach Bestrahlungen am Unterkiefer viel häufiger beobachtet werden. Dem typischen Bild der Kieferosteoradionekrose liegt meist ein infizierter Prozess zu Grunde, während Strahlenschäden im Bereich anderer Körperregionen sich meist aseptisch darstellen.

Beginn und Verlauf einer Osteoradionekrose sind zu Anfang meist völlig uncharakteristisch. Die pathologischen Erscheinungen sind im Vergleich zu den häufig unausstehlichen, fast irrsinnigen Schmerzen, über die die Betroffenen klagen, gering.

Erst später stellen sich Fisteln ein, die nicht nur als Schleimhautfisteln intraoral sich zeigen, sondern auch auf der äusseren Haut enden können. Sie haben als Folge der Röntgenschädigung der Haut eine auffallend eingezogene Form. Dünnflüssiges, bisweilen aashaft stinkendes Sekret wird abgesondert. Im frühen Stadium der Strahlennekrose kann am Kiefer röntgenologisch kein krankhafter Befund erhoben werden. Pathologisches am Knochen ist nur histologisch feststellbar.

Man erkannte schon frühzeitig, dass die Gefässe eine entscheidende Rolle spielen.

Nach Anwendung von Röntgenstrahlen machte man auf entstehende Gefässveränderungen aufmerksam. Betroffen sind vorwiegend die Kontraktilität und Permeabilität der Gefässe. Am Anfang sind Durchblutungsvolumina gesteigert, um dann unter den Nullwert zu fallen (2).

Diese Veränderungen beruhen auf einer echten primären Kapillarendothelschädigung, woraus wiederum die Spätveränderungen der Haut und anderer Organe nach Bestrahlung resultieren. Zunächst bestehen Gefässdilatationen, anschliessend Kontraktionen. Sie treten im Zuge der sekundären Strahlenreaktionen auf. Trotz Einführung der Megavoltstrahlen in der Therapie der malignen Tumoren muss eine Behandlung der allgemeinen und lokalen Strahlenreaktionen angestrebt werden.

Die derzeitigen Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus ionisierender Strahlen im Gewebe gehen dahin, dass einmal Radiotoxine auf das hämatopoetische System zytotoxisch wirken, zum anderen Teil kann durch die direkte

Einwirkung der Strahlen auf Teile des Knochens eine Blutbildungshemmung zustande kommen (3).

Man spricht also von einer therapeutisch ausgelösten allgemeinen Strahlenreaktion, wobei es sich um eine Sekundärwirkung der Radiotoxine handelt. Nach Rajewsky beruhen 20% des Bestrahlungseffektes im Organismus auf einer physikalischen und 80% auf einer chemischen Wirkung (4).

Die Notwendigkeit, eine Prophylaxe gegen sekundäre Strahlenschäden zu finden, hat zu vielen Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Substanzen geführt.

2. Chemische Schutzstoffe

Die Strahlenempfindlichkeit von Organen kann durch Gabe bestimmter chemischer Substanzen verringert werden.

Nach Bacq, Melching und Langendorff ist die Voraussetzung für eine Schutzwirkung die, dass sich der be-

treffende Stoff in einer genügend hohen Konzentration während der Bestrahlung im Körper des Patienten befindet. Die Schutzwirkung kann aber nur dann auftreten, wenn der Stoff vor der Bestrahlung zugeführt wurde.

Bisher verfügt man über drei Gruppen chemischer Strahlenstoffe:

1.) Die Sulfhydrilgruppen enthaltenden Stoffe:
Cysteamin (Bacq), Aminoaethyl-Isothiuronium (Doherty und Burnett), Homocysteinthiolakton (Langendorff und Koch)

2.) Die biogenen Amine

3.) Die auf das Zentralnervensystem einwirkenden Stoffe:
Benzedrin, Pervetin und Reserpin.

Nach Dittrich wirken diese Stoffe auf den chemischen Primärvorgang. Sie hemmen nämlich den Energietransport. Sie

können damit auch die sekundären Strahlenreaktionen günstig beeinflussen.

Andere chemische Substanzen beschleunigen oder verstärken die Reparationsvorgänge bei reversiblen Strahlenschäden.

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen galten im besonderen Masse den radiogenen Knochenveränderungen am Rattenunterkiefer und ihrer Beeinflussung durch prophylaktische Gaben von Pharmaka.

Wir sehen im Zuge der Erkrankung des Unterkiefers eine Vakuolisierung der Media, eine Epithelwucherung und Epithelabschilferung. Es entstehen Lumenthrombosen und Verschlüsse. Als Folge dieser Gefässveränderungen resultieren Knochenmarksfibrosen zusammen mit dem Osteozytentod - die Nekrose. Die Tatsache, dass die Mandibula bei Röntgenbestrahlung zu nekrotisieren neigt, ist zweifellos auf die Blutversorgung durch nur ein Gefäss allein zurückzuführen, das zudem noch nur eine

belanglose Anastomosierung aufweisen kann. Holz und Brachmann haben diese Behauptung durch ihre experimentellen Befunde positiv untermauern können. Die Schädigung der Arteria alveolaris mandibularis vermindert die Regeneration, Resorption und Abwehrfunktion im bestrahlten Bereich.

Das Auftreten von radiogenen Knochennekrosen ist bedingt durch den Osteozytentod, der Schädigung der Knochengrundsubstanz und vor allem durch Gefässveränderungen.

Im Knochen kommt es zu Strahlenschäden an den Gefässen, die Intimawucherungen mit Gefässverschlüssen im Sinne einer Panangiitis nach sich ziehen (2).

Im Unterkiefer treten durch ionisierende Strahlen an der Arteria mandibularis Degenerationsvorgänge auf, die Lumenverschlüsse und Thrombenbildung mit sich bringen. Auf Grund dieser Gefässveränderungen entstehen Knochenmarks-

fibrosen und schliesslich - nach Zutritt der Infektionskomponente - Osteonekrosen (5).

Nach Gärtner zeigen tierexperimentelle Untersuchungen, dass nach Röntgenbestrahlung als erste morphologische Schädigung am Knochen eine Nekrobiose oder Nekrose der Osteozyten entsteht. Die Knochenhaut ist ebenfalls dem Tod verfallen; damit wird auch erklärt, warum bei einer Osteoradionekrose niemals eine Knochenneubildung zu beobachten ist (5).

Zusammenfassend sind als äthiologische Faktoren der Osteoradionekrose zu nennen:

a) Osteozytentod (primär)
b) Periosttod
c) Gefässveränderungen
d) hinzutretende Infektionen

3. Bisherige Behandlungserfolge

Die Wirkung von Trihydroxyaethylrutosidum (Venoruton) auf die Kapillarpermeabilität:

Ein erheblicher Teil der auftretenden objektivierbaren Strahlenschäden geht zu Lasten einer Kapillarpermeabilitätsänderung, in manchen Fällen verbunden mit einer hämorrhagischen Diathese, während und nach der Bestrahlung.

Von Kärcher und Sigmund (6) wurde 1963 auf die Substanz Rutin aufmerksam gemacht, die geeignet sei, die Symptome im Sinne einer Strahlenschutzwirkung zu verbessern. Der Schutzstoff ist das wasserlösliche Rutinderivat, Trihydroxyaethylrutosidum. Er gehört in die Gruppe der P-Faktoren, von denen v. Szent-Gyorgyi 1936 erstmals "Citrin" in Form von gelben Kristallen aus Zitrusfrüchten gewonnen hatte (4).

Hauschild (7) berichtet über die kapillarabdichtende Wirkung des

Rutins im Zusammenhang mit Infusionslösungen nach Lang (8).

Bereits 1947 wurde dieser Effekt von Griffith (9) u.a. beschrieben.

Rutin ($C_{27}H_{30}O_{16}$ + 3x H_2O) wird zur Gruppe der P-Faktoren (Antipermeabilitätsvitamine) gerechnet. Es gewährleistet eine normale Dichtigkeit der Gefässe.

Harper (10) konnte bei Vitamin C-defizienten Skorbut-Ratten durch eine parenterale Administration von O-Rutosid (HR) die Kapillarresistenz signifikant erhöhen. Wie die Resultate zeigen, ist zwei Stunden nach der Injektion von THR ein deutliches Ansteigen der Kapillarresistenz zu verzeichnen. Diese Resistenz erreicht einen Höchstwert vier Stunden danach, sinkt dann allmählich wieder ab. Die Ergebnisse lassen deshalb den Schluss zu, dass THR die infolge von Vitamin-C-Mangel herabgesetzte Resistenz der Hautkapil-

laren deutlich zu erhöhen vermag. Induzierte Ödeme bei Meerschweinchen und Ratten konnten durch THR Applikation verringert werden.

Wismer (11) berichtet über eine Besserung mit erhöhter Kapillarpermeabilität bei verschiedenen Patienten.

Wild (12) und Fasel (12) berichten über eine Besserung der Kapillarstörung bei Patienten mit Leberzirrhosen, nachdem ihnen HR gegeben wurde. Kapillarstörungen bei Leberzirrhose werden teilweise für die Entstehung des Schleimhautödems und der Schleimhautblutungen verantwortlich gemacht.

Kärcher (13) hat eine Strahlenschutzwirkung von HR auf die Fermentaktivität in der Leber und im Darm bestrahlter Tiere nachweisen können.

Eine Schutzwirkung auf die Schleimhautreaktionen durch wasserlösliches Rutosidum bei der Megavolttherapie konnte Harms u.a. aufzeigen (4).

Ebenso konnte Klemm (14) in einer klinischen Untersuchungsreihe von 300 Patienten, die einer Supervolttherapie unterzogen wurden, eine günstige Beeinflussung der Schleimhautreaktionen durch THR nachweisen. Es kommt zu einer statisch signifikant erhöhten Herddosis, bei der die ersten Symptome einer Schleimhautschädigung auftreten.

Ausserdem nahm Klemm (14) Untersuchungen am Kaninchenohr nach Bestrahlung mit schnellen Elektronen vor, wobei er die Substanz auf THR auf seine Schutzwirkung überprüfte. Es finden sich dosisabhängige reversible (Hyperämie, Leukozyteneinstrom, interstitielles Ödem, Gefässwandzellen-Ödem, endoplasmatische Vakuolen und Granulavermehrung) und irreversible (Thrombenbildung, Gefässwandzerstörung, Gefässrupturen, Hämolyse und Nekrose) Veränderungen. THR kann diese Reaktionen bis zu 2000 R Einzeit-Dosis im Sinne einer Normalisierung sicher beeinflussen.

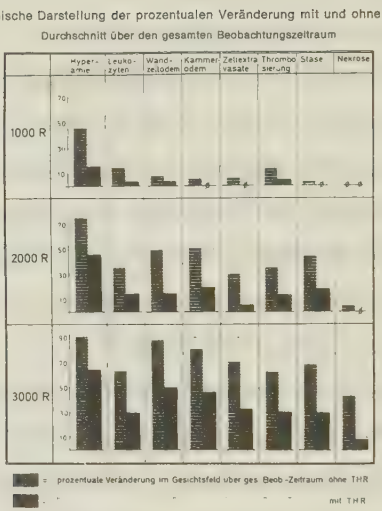


Abbildung 1. Graphische Darstellung der prozentualen Veränderungen in der Kaninchenohrkammer nach Bestrahlung mit schnellen Elektronen. Vergleich zwischen Tieren ohne und mit Tri- (hydroxyaethyl)-rutosid-Schutz. Die Werte wurden durch Auszählung der Schädigungshäufigkeit anhand der moviskopischen Auswertung von 900 m Mikrocolorfilm und 385 m schwarz-weiss-Mikrofilm gewonnen (14).

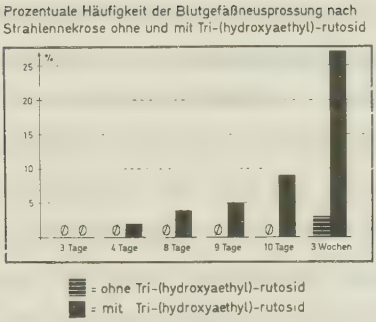


Abbildung 2. Prozentuale Häufigkeit der Blutgefässneusprossung nach Strahlennekrose ohne und mit Tri- (hydroxyaethyl-) rutosid (45 mg/kg/i.m.).
Unter THR-Schutz kommt es bereits am 4. Tag zur Neusprossung von Gefässen, ohne THR erst nach 21 Tagen (14).

Jolles und Harrison (15) konnten feststellen, dass vaskuläre Permeabilität durch HR-Gaben nach Röntgenbestrahlung deutlich herabgesetzt war. Sie konnten damit bestimmte Prozesse, die nach einer Bestrahlung sich üblicherweise einstellen, verhindern.

Andererseits konnte Zivi Zukermann nachweisen, dass die Strahlenschutzwirkung von Venoruton nicht einwandfrei feststellbar ist.

Bei seinen Tierversuchen wurden Meerschweinchen mit 800 R und 1200 R bestrahlt. Die Tiere bekamen 250 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg, 1g/kg bis 5g/kg Venoruton. Auch nach wiederholter Applikation von Venoruton kam Zukermann zu folgendem Ergebnis: THR zeigte fast keine Schutzwirkung. Nur bei sehr hohen Dosen von THR, 4-5 g/kg, zeigte sich eine minimale Schutzwirkung, allerdings nur bei 800 R. Nach seiner Meinung erzeugt diese Substanz keinen Schutz. Zudem, meint Zukermann, schliessen die extrem hohen Dosen die Verwendung am Menschen aus. Es bleibt allerdings auch bei ihm die Frage offen, ob nach langandauernder Verabreichung und nachfolgender fraktionierter lokaler Bestrahlung in kleinen Dosen ein Schutzeffekt

auftreten kann (16).

Die Wirkungsweise von HR und THR ist aber aus diesen Ergebnissen noch nicht vollkommen geklärt.

Niggli (17) versuchte deshalb diese Substanz an einem einfachen System, der Enzymaktivität isolierter Lebermitochondrien zu prüfen. Diese Versuche waren in zweifacher Hinsicht sehr aufschlussreich:

1.) In den Zellorganellen der Mitochondrien befinden sich Enzyme, welche für die oxydative Phosphorylierung verantwortlich sind, und die anscheinend an die Struktur dieser Zellorganellen gebunden sind. Permeabilitätsänderungen führen zu einer Vermehrung der Enzymaktivität.

2.) Die Mitochondrien als Träger des Energiestoffwechsels der Zellen müssen zum Teil wichtige Rollen bei den Erholungsprozessen nach Bestrahlungen spielen. So vermag die Zelle primär ge-

setzte Strahlenschäden zu beheben, zu korrigieren, und je nach ihrer Möglichkeit, sich selbst heilen zu können, steigt oder sinkt ihre Strahlenresistenz.

Es wurde dabei gefunden, dass HR den schädigenden Einfluss der Bestrahlung auf die oxydative Phosphorylierung von isolierten Mitochondrien der Rattenleber herabsetzt bzw. vollständig aufhebt.

Dieses Ergebnis eröffnet eine Möglichkeit HR als selektiven Strahlenschutzstoff für gesunde Gewebe anzuwenden, da normale Zellen in den meisten Fällen mitochondrienreicher sind als Tumorzellen. Die Autorin nimmt an, dass sich die strahlenbedingten Permeabilitätsänderungen der Mitochondrien durch HR beeinflussen lassen.

Frühere Befunde dürften durch die stabilisierende Wirkung von HR gegen Störungen des zellulären Energiestoffwechsels verständlicher gemacht worden sein.

B. Tierexperimenteller Teil

1. Systematik der Versuche.

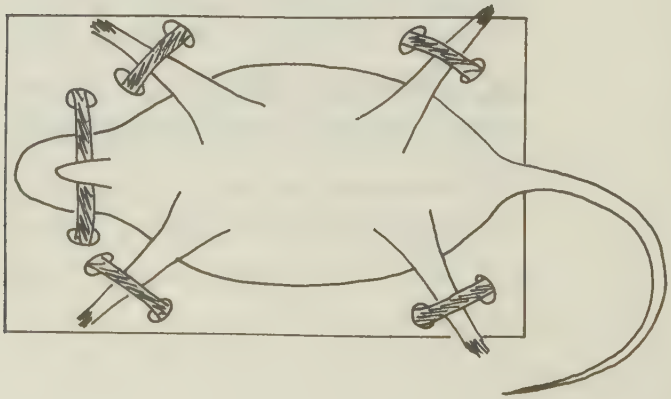
Es wurden weisse Albinoratten, die acht Wochen alt waren, in Vollnarkose bestrahlt. Die Röntgenbestrahlung wurde im Rieder-Institut der Universität München in Zusammenarbeit mit Herrn Albin Widmayr durchgeführt. Unsere Versuche sind in Gruppen von jeweils 10 Tieren durchgeführt worden. Die Tiere waren normal ernährt.

2. Narkose

Für jede Bestrahlung wurden die Tiere narkotisiert. Als Narkotikum verwendeten wir Nembutal^{R}, welches wir i.p. injizierten. Mit der Hand wurden die Ratten festgehalten, der Bauch leicht gespannt und dann 0,2 ml Nembutal^{R} injiziert.

3. Fixierung der Tiere

Während der Bestrahlung mussten die Tiere ruhig gehalten werden, damit die Strahlenapplikation genau lokalisiert werden konnte. Dieses Problem wurde gelöst, indem die narkotisierten Tiere auf ein Brett gespannt wurden. Dieses Fixierungsbrett hatte die Ausmasse von 10 x 20 cm und wies an den vier Ecken und am Kopfteil jeweils zwei Löcher auf. Die in der Mitte des Brettes ausgestreckten Ratten wurden nun an den Extremitäten und am Kopf mit Hilfe eines Haltefadens festgebunden (Abb. 1).



4. Bestrahlung

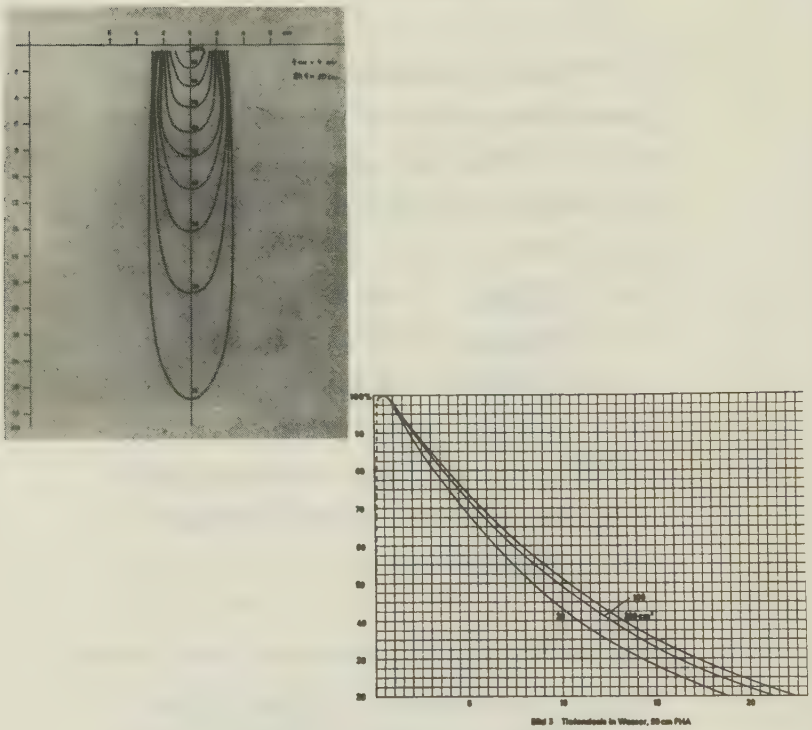
Als Bestrahlungsquelle wurde eine Bestrahlung mit Co 60 gewählt.

Zur Bestrahlung verwendeten wir ein Gammatron der Firma Siemens mit folgenden Daten:

Tubus:	4 cm ø
Energie:	MeV 1,13 - 1,17
Blende:	4 x 4 cm
Vorlage:	Blei mit objektseitiger Kupfer-Abdeckung gegen Sekundärelektronen
F H A :	50 cm

Als Strahlenart benutzten wir harte Strahlen. Jedes einzelne Tier erhielt eine Gesamtdosis von 5700 R, in einem einwöchigen Turnus von 950 R.

Abb. 2 Tiefendosiskurve



5. Herstellung der Präparate

Die herauspräparierten Rattenunterkiefer wurden von den Weichteilen befreit und in eine 1:10 Formalinlösung eine Woche gelegt. Nach der Wässerung wurden die Präparate in eine auf- und in eine absteigende Alkoholreihe gelegt.

Dies dauerte vier Tage.

Die Rattenunterkiefer wurden folgendermassen entkalkt. Eine Woche lang in einer 5%igen Salpetersäure und anschliessend 24 Stunden in Natriumsulfat gelegt. Nach dem Wässern und Entwässern erfolgte die Einbettung in Celloidin. Acht Wochen später wurden die Schnitte hergestellt. Wir stellten Präparate mit einer Dicke von 12-15 µ unter dem Mikrotom her. Die Farbe der Schnitte wurde nach van Gieson mit Hämatoxylin-Eosin gemacht.

6. Auswertung der Versuche

Obwohl hinsichtlich der Wirkungsweise von THR und HR noch keine völlige Klarheit besteht, konnte in unserer Venorutonreihe (THR) die durch die maximale Röntgenbelastung mit 5700 R zu erwartenden Strahlenschäden am Rattenunterkiefer verringert werden.

Das kapillarabdichtende THR hat

sich günstig auf die zur radiogenen Knochennekrose führenden Gefässdegenerationen (Intimawucherungen, Thrombenbildung) ausgewirkt. Dies ist nicht nur rein äusserlich an den Tieren festzustellen, sondern auch röntgenologisch nachweisbar (Abb. 3).

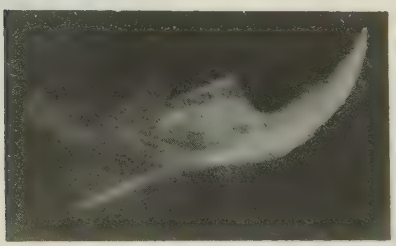


Abb. 3 Keine röntgenologisch sichtbaren Veränderungen der Knochenstruktur einer Rattenmandibula eines Venoruton-Tieres.

Das Fell der Ratten blieb geschmeidig, auffallend sauber und gepflegt, gegenüber dem der bestrahlten Tiere, die kein Medikament vorher injiziert bekamen.

Trotz der hohen Strahlendosis konnten wir bei den Ratten keinen Gewichtsverlust verzeichnen.

Um die Tiere einer zusätzlichen Belastung auszusetzen, wurden der einen Hälfte noch Zähne extrahiert, hierdurch wurde die Möglichkeit einer Infektion gegeben. Neun von zehn Tieren überstanden auch diesen Eingriff während der Bestrahlung ohne sichtbare Nachwirkungen (Abb. 4).

Abb. 4 Röntgenaufnahme eines Venoruton-

Tieres mit extrahierten Molaren. Geringe Entmineralisierung als Strahlenwirkung.

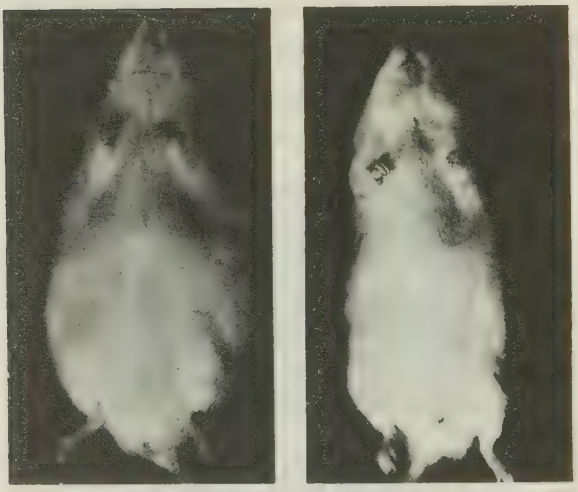


Abb. 5 + 6. Aufnahmen von Venoruton-Tieren nach 5700 R. Geringer Strahlenschaden mit Narbenbildung.

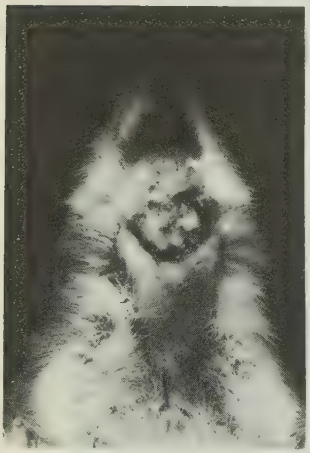
Lediglich bei einem Tier traten nach Abschluss der Bestrahlung und Extraktion schwere Symptome einer Osteoradionekrose auf. Nach einer Woche bekam das Tier einen geschwürigen Defekt, welcher fast den ganzen Mundboden er-

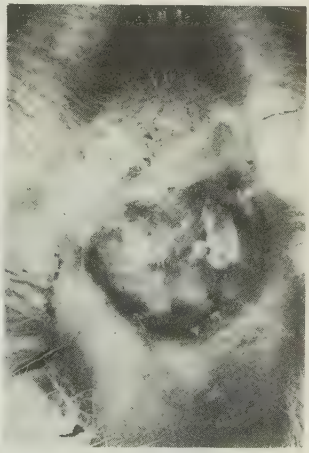
fasste. Aus diesem Geschwür trat laufend aashaft stinkendes Sekret aus.

Die unteren Nagezähne waren stark angegriffen, so dass sie nach einigen Tagen abbrachen.

Das Tier nahm kaum noch Nahrung auf, das Fell wurde graubräunlich und struppig, nicht mehr gepflegt. Die Ratte ging nach weiteren Tagen ein.

Der Zustand dieses Tieres nach dem Exitus ist auf den Abbildungen 7 + 8 zu sehen.





7. Histologie

Das histologische Bild nach Venorutongaben zeigt eine kräftige Knochenstruktur mit laminärem Aufbau, zahlreiche regelmässig angeordnete Osteozyten, wenig Osteoblasten, einzelne lakunäre Resorptionen im angrenzenden Bindegewebe, mehrere weitgestellte Sinus, stärkere Vaskularisierung, erhebliche konzentrische Wandverdichtungen, reduzierter Zellgehalt des blutbildenden Markes mit Betonung der Linksverschiebung (Granulopoese), möglicherweise der eosinophilen Leukozyten und deren Vorstufe. Es wurden keine Megakaryozyten gefunden.

Abb. 9.

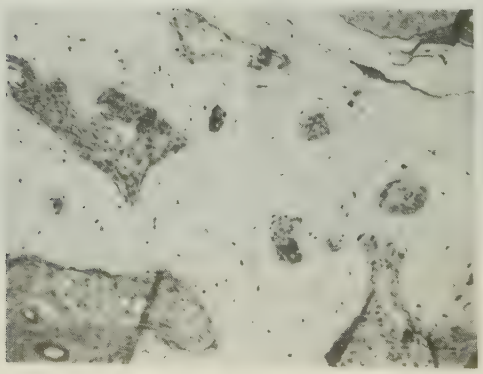
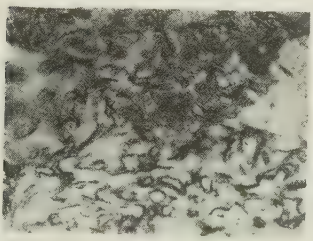


Abb. 10. Venoruton-Tier 5700 R - histologischer Befund: Besser erhaltene Knochenstruktur als bei den nicht medikamentös behandelten Tieren, starke Vaskularisierung und noch aktives Knochenmark (Vergrösserung 100fach) (43).



II. Untersuchungen mit Ronicol

A. 1. Pharmakologie

Ronicol und Ronicol compositum sind Kombinationspräparate. Sie enthalten als Wirkstoff β-Pyridylcarbinol-acetylcholin-chlorid, Dimethyl-carbaminsäureester des 1-Methyl-3-hydroxypyridinumbromids gelöst in Glucofurol. Sie besitzen aber ausser Eigenwirkungen noch zusätzlich die Effekte von Nikotinsäure. Sie wirken jedoch weniger abrupt und anhaltender, da sie im Organismus nur allmählich zu Nikotinsäure umgewandelt werden.

Ronicol erweitert die Endstrombahn, steigert das zirkulierende Blutvolumen, erhöht die Durchströmungsgeschwindigkeit, fördert und beschleunigt die Bildung von Kollateralkreisläufen, begünstigt oxydative Stoffwechselvorgänge, senkt den Serumcholesterinspie-

gel und aktiviert die Fibrinolyse.

Acetylcholinchlorid wirkt günstig auf das Gefässystem durch seine peripheren Angriffspunkte.

2. Frühere Versuche und Ergebnisse.

Bei Untersuchungen am Knochenmark von Kaninchen konnte gezeigt werden, dass es unter Nikotinsäurezufuhr zu einer Verlängerung der Dilatationsphase der Sinusoide kommt.

Die Effekte von Nikotinsäure und Ronicol sollen auf eine Steigerung der Kapillarpermeabilität zurückgeführt werden. Eine eindeutige Kausalität ist aber noch nicht bewiesen. Die Meinung der Autoren, dass die Erweiterung der Kapillaren die Permeabilität vergrössert, muss vorerst noch als nicht hinreichende Hypothese gelten. Immerhin wurde gefunden, dass die Steigerung der Kapillarpermeabilität eine Rolle bei der

Behandlung von Eliminations- und Austauschvorgängen proteingebundener Substanzen spielen können (18).

Die Elimination von Kongorot kann durch Nikotinsäure beschleunigt werden (19).

Der Übertritt von INH kann in die Augenkammer erleichtert werden (20). Fluoreszein kann durch Nikotinsäureeinwirkung in die Augenkammer eintreten (21). Der Glukoseübertritt in das Zentralnervensystem kann ebenfalls beschleunigt werden (22, 23).

Nikotinsäure ist nach mehrtägiger Gabe von Ronicol in der Zerebrospinalflüssigkeit nachweisbar.

Chevillard (24) stellte fest, dass Pyridylcarbinol dreifach stärker wirkt auf die Kreislauforgane als Nikotinsäure. Es kann eine deutliche Volumenzunahme durch die Dilatation z.B. am Ohrläppchen und Finger aufgezeigt werden. Durch Temperaturerhöhung wies Thurnherr (25) mittels des Wärmetest

eine periphere Hyperämie nach.

Die Zunahme der peripheren Durchblutung lässt sich speziell an den Kreislaufsystemen einzelner Organe nachweisen, z.B. durch die Ophthalmographie an den Netzhautarterien (26, 27) oder durch die Zunahme der Nierendurchblutung im Tierversuch, wie sie kapillarmikroskopisch und volumetrisch festgestellt wurde (28).

Einige Untersucher sehen eine signifikante Durchblutungssteigerung nach Gaben von Ronicol als erwiesen an (29, 30, 31), andere lehnen sie ab (32, 33, 34, 35, 36).

Hensel und Osswald (37) haben, nachdem vasoaktive Substanzen wie z.B. Ronicol oder Padutin in anderen medizinischen Fächern bei Durchblutungsstörungen in Anwendung gebracht wurden, Ronicol ins Gebiet der Zahnheilkunde eingeführt. Sie behandelten mit grösstem Erfolg degenerative Kiefergelenkerkrankungen.

Eine vermehrte Kapillardurchblutung kann nur durch Dilatation der Präarteriolen und Arteriolen und der hiermit parallel laufenden Vergrösserung des Blutangebotes zustande kommen. Die beiden oben genannten Autoren sprechen dem Acetylcholin eine Erweiterung des gesamten muskulären Teils der Arteriolen zu. Einen günstigen Effekt zur Verlängerung seiner Dilatationsphase ergab die Kombination mit Nikotinsäure.

Diese Derivate greifen hauptsächlich an den Endstrombahnen der Gefässe an und haben eine wesentlich längere Wirkungsdauer. Der initialen Gefässeröffnung durch Acetylcholin wird durch das Nikotinderivat, hier Ronicol, eine dauerhafte Stütze zuteil.

Da die dilatierende Wirkung des Acetylcholins infolge Spaltung durch das Ferment Cholinesterase nur gerade zwei Stunden währt, der volle pharmakologische Effekt des β-Pyridyl-carbinols aber erst etwa drei Stunden nach

der Injektion eintritt, besteht eine zeitliche Lücke in der Gefässwirkung.

Mit Hilfe eines hochwirksamen Vasodilatators gelingt es, die bei degenerativen Gelenkleiden erwünschte Hyperämie hervorzurufen.

Weiterhin wird von Schröder (38) berichtet, dass man bei der Behandlung der Sudeckschen Dystrophie mit Ronicol zumindest in den Stadien 1 und 2 eine nicht unwesentliche Verkürzung der Heilungsdauer erreichen kann. Es muss allerdings eine zielgerechte möglichst frühzeitige Therapie mit Ronicol einsetzen.

Seit 1967 werden nun auch an der Universitätszahnklinik in München nach einem Vorschlag von Prof. Heiss (39) sämtliche Osteoradionekrosen durch kombinierte Behandlung mit vasoaktiven Substanzen und Lokalanästhetika o.V. behandelt.

Die therapeutische Wirksamkeit dieser beiden Substanzen, kombiniert

oder einzeln gegeben, hat sich bei der Behandlung zahlreicher radionekrotischer Prozesse an Knochen und Schleimhaut - raschere Demarkierung toten Knochens, bessere Durchblutung der strahlengeschädigten Bezirke, erkenntlich durch Änderung der Farbe der ursprünglich gestauten Haut und Schleimhaut, Bildung von Granulationen auf dem enoral nackten Knochen - sehr gut bewährt.

Nach Fromm und Spiegelberg (40) bewirkt β-Pyridylcarbinol in Dosen von 10 mg/kg an eine leichte, bei 100 mg/kg eine kräftige steile Blutdrucksenkung, mit Wiederherstellung des normalen Druckniveaus innerhalb von zwei bis drei Minuten.

Carstensen (41) berichtet über seine zweijährigen therapeutischen Erfahrungen bei Durchblutungsstörungen infolge obliterierender Gefässerkrankungen. Die Therapie mit Ronicol und

Ronicol compositum fördert die Bildung eines Kollateralkreislaufs, schafft somit eine günstige Ausgangsbedingung für den Eingriff und hilft das Ergebnis der Operation zu unterstützen. Alle angiospastischen Formen, vor allem auch der Morbus Raynaud, sprachen besonders gut an.

Über die Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung des Radio-Jod-Resorptionstest berichtet Vida und Schoen (42) bei 67 Patienten mit arterieller Durchblutungsstörung infolge organischer Veränderung der Gefässe (Arteriosklerose, Endangiitis obliterans usw.) und in drei Fällen mit sekundären arteriellen Durchblutungsstörungen infolge von Krampfadern. Es wurde zuerst eine Kombination von Acetylcholin und Ronicol zur Anwendung gebracht.

Die deutliche Gefässerweiterung, die Acetylcholin bei intraarterieller

Injektion verursacht, wird durch Zugabe von Ronicol verstärkt und verlängert. Der therapeutische Effekt liess sich an der Besserung der Schmerzen und der Zunahme der Gehstrecke erkennen.

B. Tierexperimenteller Teil

1. Systematik der Versuche

2. Narkose

3. Fixierung der Tiere

4. Bestrahlung

5. Herstellung der Präparate

Da der Teil B der Ronicol Versuchsreihe mit dem der Venorutonreihe übereinstimmt verweise ich hier auf die Seiten 22 bis 26.

6. Auswertung der Versuche

Klinisch lässt sich trotz einer Belastung von 5700 R kaum eine Strahlenwirkung erkennen. Geringe Epilation, kaum Weichteilschwellung, keine Ulzerationen der Haut. Die Einzeldosis von Ronicol, die kurz vor der Bestrahlung appliziert wurde, betrug 200 mg/kg.

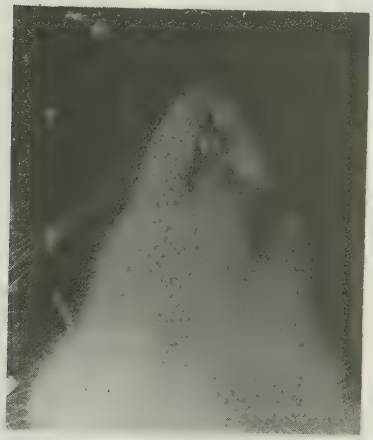


Abb. 11. Ronicol Tier - 5700 R - Geringe Epilation und unwesentliches Weilteilödem.

Abb. 12. Röntgenbild: Ronicol Tier 5700 R Geringe Entmineralisierung als Strahlenwirkung.

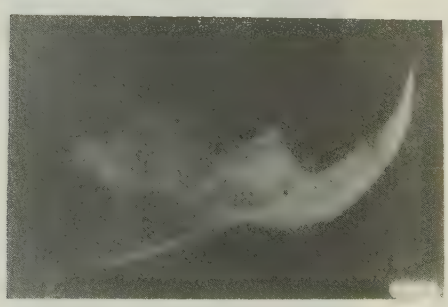


Abb. 13. Röntgenaufnahme: Ronicol Tier 5700 R - Auch hier sind nur Strukturveränderungen im Sinne einer Entmineralisierung am Knochen und an den Zähnen zu erkennen.

Abb. 14.

Abb. 15.

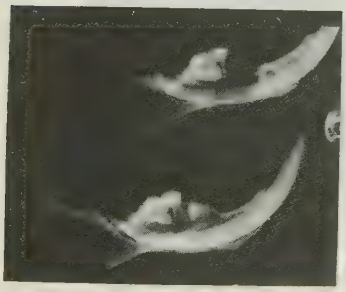


Abb. 16.

Die Abbildungen 14 und 15 zeigen im Gegensatz zu der Abbildung 16 keinen Osteoradionekrotischen Prozess. Auch nicht an den Extraktionswunden.

7. Histologie

Wie bereits oben erwähnt, sind Zeichen einer Entmineralisierung vorhanden. Im Knochen sind keine Wandverengungen der Sinus und Kapillaren auszumachen, ausser einer polsterförmigen Intimaproliferation in einer kleinen Muskelarterie. Das Blutbild ergibt einen teils normalen Osteozytengehalt, teils aber auch eine Reduzierung der Osteozyten.

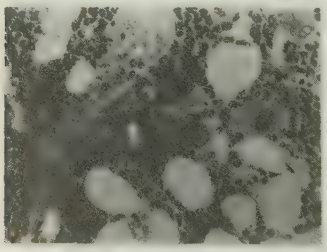


Abb. 17. Ronicol Tier 5700 R - histologischer Befund: Zeichen einer Entminerali-

sierung, geringe polsterförmige Intimaproliferation einer kleinen Arterie (Vergrösserung 250fach) (43).

C. Bedeutung für die Klinik

Aus den Versuchen geht hervor, dass die Pharmaka Venoruton und Ronicol einen abschwächenden Effekt auf die Folgewirkungen einer Knochenbestrahlung haben. Zwar kann man Ergebnisse von Tierexperimenten nicht immer bzw. nur unter bestimmten Voraussetzungen auf klinische Verhältnisse übertragen, aber die Versuche haben doch gezeigt, dass eine positive Einwirkung mit den beiden geprüften Therapeutika auf den Rattenunterkiefer erzielt werden konnte. Es wurde bei den Versuchsanordnungen, die sich nicht mit dem gesamten Komplex des Strahlenschadens auf den Organismus befasst, sondern sich

spezifisch nur um die Wirkung der Strahlung auf den Rattenunterkiefer befasste, festgestellt, dass zwar keine eindeutige Erhöhung der Strahlenresistenz erzielt werden konnte, - es sich also nicht im eigentlichen Sinn um Strahlenschutzstoffe handelt - , sondern dass die Strahlenfolgeerscheinungen - in unseren Fällen handelte es sich um nekrotische Knochen - und Schleimhautprozesse - , durch Venoruton und Ronicol günstig beeinflusst werden konnten.

Mithin handelt es sich hierbei um Mittel mit therapeutischem Effekt. Heiss und Grasser haben bereits betont, dass diese Mittel deshalb viel häufiger als bisher zur Unterstützung des Heileffektes verabreicht werden sollten (43).

D. Zusammenfassung

Durch die Röntgenbestrahlung bzw. die Hochvolttherapie, die bei malignen Tumoren angewandt werden müssen, entstehen Strahlenschäden im Kiefer - Gesichtsbereich. Es handelt sich dabei nicht nur um Hauterytheme, sondern besonders um schädliche Belastungen der Knochen. Hierbei werden die Knochenzellen und die sie versorgenden Gefässe, vorwiegend die Endstrombahnen durch Strahlen geschädigt. Wir haben deshalb in unseren Versuchsreihen die Pharmaka Venoruton und Ronicol, - deren therapeutischer Effekt gegen Strahlenbelastungen bereits erprobt und klinisch bewiesen ist - , verwandt und ihre Wirksamkeit in dieser experimentellen Studie geprüft. Bei einer Strahlendosierung von 5700 R konnte festgestellt werden, dass bei einer Verabreichung von Venoruton die Osteoradionekrose nur begrenzt auftrat,

und dass sie bei der Verwendung von Ronicol verhütet werden konnte (43).

Nachwort

Ich möchte Herrn Prof.Dr.Dr. J. Heiss danken, dass er mir dieses Thema zur Doktorarbeit gegeben hat.

Ausserdem sage ich Herrn Priv. Doz. Dr.Dr. H. Grasser, allen Mitarbeitern des Rieder-Instituts und Herrn Albin Widmayr meinen herzlichen Dank, dass sie mir mit Rat und Tat bei der Durchführung meiner Versuche zur Seite standen.

Literaturangaben

1) Klemm J.: Strahlentherapie Bd. 125, Heft 4 (1964)

2) Klemm J.: Strahlentherapie Bd. 134, Heft 1 (1967)

3) Med.Monatschr.: 17.Jhrg., Heft 6, 351-354 (1963)

4) Harms J., Kärcher K.H., Kleinert H.: Med.Welt 20, 1125-1129 (1964)

5) Gärtner F.: Wehrmed.Mschr. 12+10, 410-415 (1968)

6) Kärcher K.H., Sigmund R.: Inaug.Diss.Heidelberg (1963)

7) Hauschild F.: Pharmak. und Grundlg. der Toxikol.

8) Land, Frey u.a.: Ärztl.Wschr. 929 (1951)

9) Griffith u.a.: Soc.exp.Biol. (N.Y.) 64, 331 (1947)

10) Harper K.H.: Arzneim.Forschg. 16, 1556 (1966)

11) Wismer: Praxis 52, 1412 (1963)

12) Wild Cl., Fasel J.: Schweiz.Rundschau f.Med.Praxis (1967)

13) Kärcher K.H.: Strahlentherapie 125, 536 (1963)

14) Klemm J.: Fortschritte der Medizin 67, 7 (1967)

15) Jolles B., Harrison R.G.: Brit.J.Radiol. 39, 12 (1966)

16) Zukermann Z.: Dermatologica 134, 177-186 (1967)

17) Niggli H.F.: Schweiz.Rundsch.f.Med.Sonderdr.c. Praxis 57 + 6, 180-183 (1968)

18) Kraupp O., Schnetz E.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path.Pharmak. 241, 173-174 (1960)

19) Kraupp O.: Fette, Seifen, Anstrichmittel 63 + 9, 819-827 (1960)

20) Tiberi G.F.: Boll.Oculist. 37, 668-674 (1958)

21) Hemmer R.: Med.Welt 37, 1908-1911 u. 1921 (1960)

22) Quadbeck G.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 67, 228 (1961)

23) Quadbeck G.: Münch.med.Wschr. 104, 1, 24-26 (1962)

24) Chevillard L.,Laury M.-C.: C.R.Acad.Sci. 250, 25, 4222-4224 (1960)

25) Thurnherr A., Heller H.: Schweiz.med.Wschr. 79, 23, 522-526 (1949)

26) Hager H.: Med.Welt 18, 995-1004 (1963)

27) Niesel P.,Leonardi F.,Weigelin E.: Münch.med.Wschr. 975,141-144 (1955)

28) Positano G.,Ruggieri G.: Boll.Soc.ital.Beol.sper. 17, 8, 333-335 (1942)

29) Gross H.,Hackl H.: Wien.klin.Wschr. 67, 1, 10-13 (1967)

30) Hemmer R.: Med.Welt 49, 2625-2628 (1964)

30) Hemmer R.: Med.Welt 37, 1908-1911 u. 1921 (1960)

31) Heyck H.: Schweiz.med.Wschr. 92, 8, 226-231 (1962)

31) Heyck H.: Ther.Umsch. 19, 2, 62-77 (1962)

32) Goltstein U.: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluss vasoaktiver Substanzen Heidelberg (1962)

33) Goltstein U.,Bernsmeier A.,Steiner K.: Klin.Wschr. 40, 15, 772 (1962)

34) Scheinberg P.: Circulation I, 1148-1154 (1950)

35) Schnellbächer F.: Dtsch.med.Wschr. 80, 45, 1646-1651 (1955)

36) Sokoloff L.: Pharmacol.Rev.II, 1, 1-85 (1959)

37) Hensel S.,Osswald M.: Die Behandlung degenenerierter Kiefergelenkerkrankungen mit Ronicol compositum und ihre Ergebnisse, Zahnärztliche Welt 65, 525 (1964)

38) Schröter G.: Therap.Gegenw. 95, 7, 244-246 (1956)

39) Heiss J., Grasser H.: Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 22, 2, 265-270 (1967)

40) Fromherz K.,Spiegelberg H.: Helv.Physiol.Acta 6, 42-54 (1948)

41) Carstensen G.: Therap.Woche 6, 13/14, 355-359 (1955)

42) Vida F.,Schoen D.: Med. 39, 1378-1381 (1955)

43) Heiss J., Grasser H.: Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 23.Jahrg. 1968, Heft 12

Lebenslauf

Am 9. Nov. 1940 wurde ich als dritter Sohn der Eheleute Dr. Hans-Heinz Bierbaum und seiner Ehefrau Ilse-Elisabeth, in Leipzig geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Glückstadt/Elbe, bestand ich 1962 am Gymnasium in Kusel/Pfalz das Abitur. Danach begann ich an der Universität in München das Studium der Zahnheilkunde, welches ich mit dem Staatsexamen im Februar 1969 beendete. Danach arbeitete ich zwei Jahre als Assistenzarzt bei Herrn Dr. Willi Herrmann in Kusel. Am 1. April 1971 wurde mir die Zulassung zu den Kassen zugesprochen. Seit dieser Zeit bin ich als selbständiger Zahnarzt in Kusel niedergelassen.